

РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ: НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ

доц. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова, доц. д-р Катарина Смилков, проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска

Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Радиофармацевтиците се лекови кои содржат радиоактивен изотоп (радионуклид). Според намената се делат во две големи групи: дијагностички и терапевтски агенси. Можноста од појава на несакана реакција при администрирање на радиофармацевтик секогаш постои, но како што покажува следењето на ваквите случаи, пријавени се само мал број вакви инциденти и повеќето од нив не се сериозни или животозагрозувачки и всушност, многу од нив и немаат потреба од третирање.

Според Агенцијата за храна и лекови на САД (FDA) „несакан ефект кон лекови“ значи: „било каков несакан ефект поврзан со употребата на лекот кај луѓето, вклучувајќи го следново:

- негативен ефект кој се случил во текот на користење на лекот во професионалната пракса,
- негативен ефект кој се појавува при предозирање на лекот, било случајно или намерно,
- негативни реакции кои се случуваат при престанок на терапијата со лекот и било која значајна промена на очекуваното фармаколошко дејство“.

Светската Здравствена Организација (СЗО) од друга страна дава своја дефиниција, при што несаканите ефекти кон лекови ги дефинира како „одговор кон лекот кој е штетен и несакан и кој се појавува при дозирање кое вообичаено се користи за профилакса, дијагноза или терапија на болест или за модификација на физиолошка функција“.

Здружението за нуклеарна медицина (Society of Nuclear Medicine, SNM), држејќи се до овие две основни дефиниции, дава опис на несаканите ефекти кон радиофармацевтиците како специфична група на лекови:

- Ефекти кои се штетни и несакани клинички манифестации (знаци, симптоми, абнормални лабораториски резултати) после администрација на радиофармацевтски препарат или на нерадиоактивен еквивалент на истиот.
- Ефектот не е еден од очекуваните од познатото фармаколошко дејство на нерадиоактивниот фармацевтски еквивалент.
- Ефектот не е резултат на предозирање (грешка при администрација на препаратот)
- Ефектот не е резултат на повреда предизвикана при инјекционата апликација на препаратот
- Ефектот не е предизвикан од вазовагусен одговор (слаб пулс и низок крвен притисок)
- Ефектот не се должи на терапевтското зрачење (пр., миелосупресија)
- Дефиницијата исклучува изменета биодистрибуција без знаци, симптоми или абнормалности во лабораториските резултати.

Несаканите ефекти од инјектираните или *per os* администрираните радиофармацевтици се многу ретки. Како илустрација за безбедноста на радиофармацевтиците служи нивната споредба со контрастните радиографски препарати каде значаен е фактот дека несаканите ефекти после апликација на овие препарати се јавуваат околу 200 пати почесто отколку кај радиофармацевтиците. Постојат неколку причини за ова:

1. Дозата на лекот е многу мала (вообичаено тоа се само неколку милиграми или микрограми)
2. Вообичаено има само една или две експозиции на радиоактивниот препарат, затоа е многу невообичаено да се појави сензибилизација и имунолошки одговор.
3. Радиофармацевтиците се употребуваат не поради нивното фармаколошко дејство, туку поради специфичната локализација која се должи на физиолошки механизми (дијагностички радиофармацевтици).

Постојаното намалување на преваленцата на несаканите ефекти кон радиофармацевтици може да се објасни со:

- Постојаните подобрувања кои се прават во процесот на производство и добрата производствена практика (GMP)
- Употребата на *Lyophilus amebocyte lysate (LAL)* тестот за детекција на ендотоксин (чие отсуство во радиофармацевтскиот препарат е важен параметар за квалитет)
- Исфрлање од употреба на определени радиофармацевтици (препарати со железо хидроксид и човечки албумински микросфери) кај кои постоела висока фреквенција на несакани ефекти.

Ниската преваленца на несаканите ефекти кон радиофармацевтици оневозможува нивно сеопфатно класифицирање и затоа тие главно се делат на две класи:

- Тип А реакции (дозно зависни), се јавуваат поради фармаколошкиот ефект на препаратот
- Тип Б реакции – кои се неочекувани и неповрзани со познатиот фармаколошки ефект на лекот. Овој тип реакции ги опишува најголемиот дел од несаканите ефекти кон радиофармацевтиците.

Класификацијата која најчесто се користи за овој тип реакции е:

1. Вазомоторни ефекти (пр., хипотензија)
2. Анафилактоидни ефекти (пр., гадење, црвенило, бронхоспазам)
3. Реакции на пирогени (пр., покачена телесна температура, главоболка, треска)

Иако во ретки случаи радиофармацевтиците може да предизвикаат вистински алергиски реакции (имуноглобулин Е-посредувана хиперсензитивност, цитотоксични реакции итн), несаканите реакции кои најчесто се забележани се јавуваат при прва експозиција на препаратот и најчесто се анафилактоидни т.е. се должат на директно ослободување на медијатори од маст-клетките и не се поврзани со антители-антиген реакција. Медијатори вклучени во овој тип на реакции се:

- Хистамин,
- Простагландин D₂
- Левкотриени,
- Комплемент (C4),
- Тромбоцитен активирачки фактор,
- Триптаза,
- Химаза и
- Хепарин.

Нивното ослободување предизвикува мултипли синдроми (Табела 1). Забележаните несакани реакции при клинички најчесто употребуваните радиофармацевтици се дадени во табела 2.

Табела 1. Синдроми предизвикани од медијаторите на анафилактичен и анафилактоиден одговор

Синдроми
Кожен еритем и црвенило
Пруритус
Уртикарија или ангиоедем
Мукозно-мембрански пруритус
Оток кој ги вклучува очите, носот, устата или ларинксот
Бронхоконстрикција

Кардиоваскуларен колапс предизвикан од периферна вазодилатација
Променета васкуларна пермеабилност
Електрокардиографски абнормалности
Мултипли гастроинтестинални симптоми (гадење, повраќање, стомачни грчеви и дијареа)

Табела 2: Листа на несакани ефекти поврзани со некои клинички употребувани радиофармацевтици.

Радиофармацевтик	Несакани ефекти
⁵⁷ Со-цианокобаламин	Не се забележани
¹⁸ F-флуородеоксиглукоза	Не се забележани
⁶⁷ Ga-галиум цитрат:	Гадење, повраќање, дифузно црвенило, уртикарија, отекување на лицето, диспнеа, бронхоспазам, синкопа, вртоглавица, тахикардија, солен вкус во устата
¹¹¹ In-индиум пентетат (ДТРА):	Треска, гадење, повраќање, поспаност, анорексија, главоболка, асептичен менингитис (сите поради интратекалната апликација)
¹¹¹ In-индиум пентетреотид	Треска, гадење, хипотензија, брадикардија, хипогликемија, вртоглавица, главоболка, дијафореза, артралгија
^{99m} Tc-пентетат (ДТРА)	Гадење, треска, диспнеа, хипотензија, синкопа, хипертензија, главоболка, исип, пруритус, уртикарија, артралгија
^{99m} Tc-пертехнетат	Треска, гадење, повраќање, исип, пруритус, уртикарија, болки во градите, хипотензија, вртоглавица, дијафореза, анафилакса

Терапија на несаканите реакции

Повеќето од несаканите ефекти се благи и бараат слаба интервенција или пак воопшто не се третираат. Благите кожни реакции обично добро реагираат на перорални или парентерални антихистаминици. Тешката анафилакса може да се третира со епинефрин, 0,3-0,5 mL на разреден 1:1000 раствор, аплициран субкутано или интрамускулно (ако е потребно дозата може да се повтори на секои 15 минути до максимално три дози). Кај клинички тешки анафилактоидни реакции кои брзо напредуваат, се аплицираат 3-5 mL интравенски епинефрин.

Епинефринот предизвикува:

- Бронходилатација,
- Ја подобрува срцевата контрактилност,
- Го покачува крвниот притисок
- Го намалува ангиоедемот и уртикаријата
- Превенира понатамошно ослободување на медијаторите на анафилаксата.

Ако пациентот слабо реагира на епинефринот, може да се аплицира аминофилин за контрола на бронхоспазмот. Администрираните антихистаминици и кортикостероиди нема да предизвикаат моментално подобрување на симптомите, но пак може да ја редуцираат или превенираат одложената манифестација на анафилаксата.

Користена литература

1. Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Springer, 2010; pp. 369-372.

2. Sampson CB. Adverse Reactions and Drug Interactions with Radiopharmaceuticals. Drug Safety 1993; 8(4): 280-294.
3. http://pharmacyce.unm.edu/nuclear_program/freelessons.html
4. Santos-Oliveira R. Undesirable Events with Radiopharmaceuticals. Tohoku J Exp Med 2009; 217: 251-257.
5. Vallabhajosula S., Killeen RP., Osborne JR. Altered Biodistribution of Radiopharmaceuticals: Role of Radiochemical/Pharmaceutical Purity, Physiological, and Pharmacologic Factors. Semin Nucl Med 2010; 40: 220-241.